



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102227229 A

(43) 申请公布日 2011. 10. 26

(21) 申请号 200980147383. 2

(22) 申请日 2009. 11. 24

(30) 优先权数据

12/324, 562 2008. 11. 26 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 05. 26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/065813 2009. 11. 24

(87) PCT申请的公布数据

W02010/062919 EN 2010. 06. 03

(71) 申请人 海洋酶公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 戴维·康 莫尼卡·塞佩达

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限公司

公司 32200

代理人 楼高潮

(51) Int. Cl.

A61M 5/00 (2006. 01)

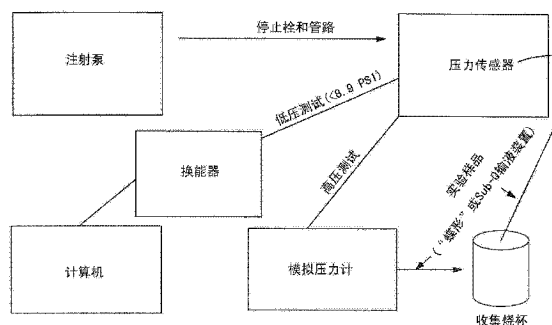
权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 7 页

(54) 发明名称

用于高粘度流体皮下输送的装置和方法

(57) 摘要

本发明提供一种用于皮下输送高粘度流体的输液装置和方法。所述的装置和方法是创新性的皮下输液系统,其允许粘性治疗流体的快速输送,从而避免不利的副作用并且提高患者的舒适度。所述的装置和方法对于快速输送高容积治疗流体也是有用的。



1. 一种皮下输液系统,包括:

a) 24 至 27 Ga 的针,其包括轴,该轴具有恒定直径的内部管道,在针的远端和近端处的开口之间限定流体路径,其中与管道流体连通的毂布置在远端并且从此至近端的针长度大约为 4 至 6mm;以及

b) 药物分配装置,其与针管道可拆卸地流体连通,该装置含有大约 3 至 100mL 的高粘度治疗流体组合物,其中所述系统被构造成以大约 1-20mL 每分钟的流速皮下输送治疗流体组合物。

2. 根据权利要求 1 所述的输液系统,其中分配装置与毂是可连接的,用于与针管道间接的流体连通。

3. 根据权利要求 1 所述的输液系统,其中所述针和输送装置经由管道流体连通,所述管道将针的远侧开口连接至分配装置。

4. 根据权利要求 3 所述的输液系统,其中管道具有大约 1-1.2mm 的内径。

5. 根据权利要求 4 所述的输液系统,其中管道具有大约 1mm 的内径。

6. 根据权利要求 3 所述的输液系统,其中管道具有大约 6 至 10 英寸的长度。

7. 根据权利要求 1 所述的输液系统,其中针是笔直的。

8. 根据权利要求 1 所述的输液系统,其中针具有弯曲轴。

9. 根据权利要求 8 所述的输液系统,其中针弯曲了 90 度。

10. 根据权利要求 1 所述的输液系统,其中输送装置包括大约 3 至 15mL 的治疗流体组合物。

11. 根据权利要求 10 所述的输液系统,其中输送装置包括大约 10 至 15mL 的治疗流体组合物。

12. 根据权利要求 1 所述的输液系统,其中治疗流体组合物具有大约 10 至 20cP 的粘度。

13. 根据权利要求 1 所述的输液系统,其中分配装置包括流体储存器。

14. 根据权利要求 13 所述的输液系统,其中分配装置是注射器。

15. 根据权利要求 14 所述的输液系统,其总注射器自动用于恒定流体输送。

16. 根据权利要求 13 所述的输液系统,其中流体储存器是预填充套筒。

17. 根据权利要求 16 所述的输液系统,其中流体储存器受压。

18. 根据权利要求 1 所述的输液系统,其中针包括布置在每个针轴侧面上的大于 1 的任何数量的开口或孔,在不削弱针轴的硬度或结构完整性的情况下该数量可以增加。

19. 根据权利要求 1 所述的输液系统,其中该系统还包括 24 至 27 Ga 的额外的针,其中每个额外的针包括第二轴,所述第二轴具有恒定直径的内部管道,在每个针的远端和近端的开口之间限定流体路径;并且毂还与至少一个额外的针流体连通,每个额外的针具有从毂至第二针的近侧开口测量的大约 4 至 6mm 的长度。

20. 根据权利要求 19 所述的输液系统,其中第一针和额外的针具有相同的规格。

21. 根据权利要求 19 所述的输液系统,其中每个针包括布置在每个针轴侧面上的大于 1 的任何数量的开口或孔,在不削弱针轴的硬度或结构完整性的情况下,该数量可以增加。

22. 根据权利要求 19 所述的输液系统,其中该系统包括一个额外的针。

23. 根据权利要求 1 所述的输液系统,其中系统被构造成以大约 3-5mL/ 分钟的流速皮

下输送治疗流体组合物。

24. 一种用于将高粘度治疗流体组合物皮下输送至有需要的对象的方法,包括使用权利要求 1 的装置向对象施加治疗流体,其中所述治疗流体是以大约 1-20mL/ 分钟的流速施加的。

25. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述治疗流体是以大约 3-5mL/ 分钟的流速来施加的。

26. 根据权利要求 24 所述的方法,其中治疗流体具有大约 10 至 20cP 的粘度。

27. 根据权利要求 24 所述的方法,其中流速大于大约 10mL/ 分钟并且治疗流体具有小于大约 5cP 的粘度。

28. 根据权利要求 24 所述的方法,其中治疗流体通过腹部、手臂或大腿的真皮而施加。

29. 根据权利要求 24 所述的方法,其中治疗流体包括透明质酸酶。

30. 根据权利要求 29 所述的方法,其中治疗流体包括的透明质酸酶是人透明质酸酶。

31. 根据权利要求 30 所述的方法,其中治疗流体包括化学治疗剂。

32. 一种用于将高容积治疗流体皮下输送至有需要的对象的方法,包括使用皮下输液系统向对象施加治疗流体,所述皮下输液系统包括:

a) 具有 18Ga 的针,其包括轴,该轴具有恒定直径的内部管道,在针的远端和近端处的开口之间限定流体路径,其中与管道流体连通的毂布置在远端并且从此至近端的针长度大约为 4 至 6mm ;以及

b) 药物分配装置,其与针管道可拆卸地流体连通,该装置含有大约 3 至 100mL 的高粘度治疗流体组合物,其中流体以大于大约 20mL 每分钟的流速施加。

33. 根据权利要求 32 所述的输液系统,其中针包括布置在每个针轴侧面上的大于 1 的任何数量的开口或孔,在不削弱针轴的硬度或结构完整性的情况下该数量可以增加。

34. 根据权利要求 32 所述的方法,其中该系统还包括额外的针,每个额外的针包括第二轴,所述第二轴具有恒定直径的内部管道,在每个针的远端和近端的开口之间限定流体路径;并且毂还与至少一个额外的针流体连通,每个额外的针具有从毂至第二针的近侧开口测量的大约 4 至 6mm 的长度。

35. 根据权利要求 34 所述的输液系统,其中每个针包括布置在每个针轴侧面上的大于 1 的任何数量的开口或孔,在不削弱针轴的硬度或结构完整性的情况下该数量可以增加。

用于高粘度流体皮下输送的装置和方法

技术领域

[0001] 本发明大体上涉及流体的皮下输液领域,尤其是涉及用于高粘度治疗流体的皮下输送的输液装置和方法。

背景技术

[0002] 用于将治疗流体输送至患者身体的标准方法是通过注射或输液实现的。治疗流体的静脉输送包括,通过刺穿患者血管,例如用注射针,将流体直接施加到患者的循环血流中。每年,仅在美国医院中,从业者就要适当地放置超过 25,000,000 的静脉内导管。不论怎样,静脉内放置需要技术,由于皮肤色素沉着、血管硬化、脆弱、塌陷导致难以通过静脉进入,或者由于受压导致肥大或迷走神经反应,患者通常经受失败的尝试。而且,导管并发症包括机能失常、栓塞、感染以及外渗,降低了全身访问,增加了护理的成本。

[0003] 可替代地,通过将针插入到皮肤内而将治疗流体直接施加到皮下组织中,穿过皮肤的表皮和真皮层而将流体直接输送至皮下组织。治疗流体的皮下输送避免了多种静脉并发症并且降低了成本。例如,最近的两项研究结果表明,皮下水合与静脉内水合相比,插管的成本可以降低大约三分之二。因为皮下导管放置不太需要技术,患者和护理员可以发展专门技术。皮下导管位置最小化了出血和栓塞风险。另外,如果发生感染,其典型地是局部的并且具有多个用于针放置的放置点,包括例如上胸腔、手臂、上背、腹部和大腿。

[0004] 皮下的组织或皮下组织是直接处于真皮下的疏松结缔组织层。其主要由脂肪组织组成,其厚度取决于存在的脂肪量,存在的脂肪量很大程度上是由身体区域和个人决定的。皮下注射的治疗剂必须穿过皮肤的疏松结缔组织,以便达到它们的预定目标,诸如血管和淋巴管下方。

[0005] 皮下空间是由被结缔组织围绕的胶原组成的,结缔组织包括透明质酸,一种粘多糖。透明质酸是在哺乳动物身上发现的,主要存在于结缔组织、皮肤、软骨和滑液中。透明质酸还是眼睛玻璃体的主要组成部分。透明质酸为透明质酸酶的主要酶作用物,是 $[GlcNAc. \beta. 1-4GlcUA. \beta. 1-3]_n$ 的重复二糖,其以高分子量的线性多聚糖存在体内。透明质酸酶对透明质酸的降解是通过 β -N-乙酰基-己糖胺-[1 → 4]-糖苷键的裂解或 β -gluconate-[1 → 3]-N-乙酰基葡萄糖粘键的裂解来完成的。透明质酸的高粘度凝胶状稠度是皮下扩散的主要障碍。

[0006] 通常,为了将来自外源的流体皮下分散到患者体中,将空心针的近端插入患者的皮肤,从而提供到达患者皮肤下期望的皮下注射位置的通道。位于患者表皮外的空心针远端连接至含有治疗流体的储存器或与其流体连通。为了便于输送流体,通常向储存器施加压力,以便使流体通过储存器和空心针而到达皮下组织。

[0007] 治疗流体诸如生物制剂的皮下输液,相对于经皮给药传递的其它方法具有优点。但是,由于其复杂性、皮下层的三维结构,部分由于透明质酸的存在,通过皮下输液而施用的治疗剂的类型和数量受到限制。例如,高粘度治疗流体的皮下输液提出了特殊的挑战。一个特殊挑战就是在输液期间,能够实现具有粘性特性的治疗剂的合适流速,这样治疗剂能

保持其功效从而避免有害的副作用,诸如不必要的疼痛或浮肿。

[0008] 不幸的是,用于将粘性流体治疗剂皮下输送至皮下组织的方法和装置还未被描述,这样的装置允许用于大量不同的粘性流体治疗剂以及大容积流体的给药。

发明内容

[0009] 本发明部分地基于创新性的皮下输液系统的发现,该系统允许粘性治疗流体的有效输送以及大容积流体的输送,同时避免了不利的副作用并提高了患者舒适度。

[0010] 相应地,一方面,本发明提供了一种用于输送粘性治疗流体的皮下输液系统。该系统包括输液针和分配装置。输液针是空心的并且包括一个轴,该轴具有恒定直径的内部管道,在针的远端和近端的开口之间限定了流体通道。输液系统还包括围绕或者连接至针的外侧的毂,该毂具有从中穿过的孔,该孔与针管道流体连通。

[0011] 在各种具体实施方式中,针可以是 24 至 27Ga 的针,其具有直孔以及大约 4 至 6mm 的长度(从毂至针的近侧开口处测量)。药物分配装置固定在毂处,与针的远侧开口流体连通并且包括大约 3 至 100mL 的治疗流体组合物。系统被构造成以大约 1-20mL/ 分钟的流速来皮下输送治疗流体组合物。在一个具体实施方式中,针和输送装置经由管道流体连通,该管道将针的远侧开口连接至药物分配装置。可替代地,在另一具体实施方式中,分配装置与针直接流体连通。可替代地,在另一具体实施方式中,分配装置经由设置在流体储存器和针远侧开口之间的腔室而与针流体连通。

[0012] 在另一方面,本发明提供了一种用于将高粘度治疗流体组合物皮下输送至对象的方法。该方法包括使用在此描述的输液装置将治疗流体施加到对象,其中治疗流体是以大约 1-20mL/ 分钟的流速施加的。在典型的具体实施方式中,治疗流体是以大约 3-5mL/ 分钟的流速施加的。在另一具体实施方式中,治疗流体具有大约 10 至 20cP 的粘度。在各种具体实施方式中,流体被施加至在身体的任何位置的皮下组织,例如腹部、手臂或大腿、臀肌区域、腿、后背、胸腔,但并不限于此。在另一具体实施方式中,治疗流体包括透明质酸酶,例如人体的透明质酸酶,以促进皮下组织内的治疗流体分配。

[0013] 在另一方面,本发明提供了一种用于将大容积的治疗流体快速皮下输送至需要的对象的方法。该方法包括使用在此所述的皮下输液系统(其装配有 18Ga 针)将治疗流体施加至对象,其中流体是以大约大于 20mL/ 分钟的流速施加的。

附图说明

[0014] 图 1 是示出了 31 个人体对象的腹部、手臂和大腿的表皮-真皮厚度的示意图。

[0015] 图 2 是示出了 31 个人体对象的腹部、手臂和大腿的筋膜厚度的示意图。

[0016] 图 3 是用于通过各种输液装置具体实施方式来进行流动分析的系统的原理图。

[0017] 图 4 是示出了本发明一个具体实施方式中的针组件的图示。具有轴的针(1)连接至管道(4),该轴具有远侧开口(3)和近侧开口。毂(2)与针的轴一体形成。

[0018] 图 5 是示出了输液装置的一个具体实施方式的图示,该输液装置具有与分配装置(32)经由注射腔(25)流体连通的针(31)。

[0019] 图 6 是由在表 15 中表示的各种输液装置生成的内联压力的图示。含有不同百分比的人 IgG 的溶液以 4.0mL/ 分钟的流速来使用。平面图中所表示的顶部三条线对应具有

27Ga 针的输液装置。平面图中所表示的中部三条线对应具有 25Ga 针的输液装置。平面图中所表示的底部两条线对应具有 24Ga 针的输液装置。

[0020] 图 7 是由表 15 中表示的各种输液装置生成的内联压力的图示。含有不同百分比的人 IgG 的溶液以 1.7mL/ 分钟的流速来使用。平面图中所表示的顶部三条线对应具有 27Ga 针的输液装置。平面图中所表示的中部三条线对应具有 25Ga 针的输液装置。平面图中所表示的底部两条线对应具有 24Ga 针的输液装置。

具体实施方式

[0021] 本发明大体上涉及流体的皮下输液领域,尤其是涉及用于皮下输送高粘度流体以及输送大容积(远远大于传统范围的 1-2mL)流体的输液装置和方法。

[0022] 本发明部分基于创新性皮下输液系统的发现,该系统允许有效输送粘性治疗流体,同时避免了不利的副作用并提高了患者舒适度。

[0023] 在描述本装置和方法之前,应该理解的是,本发明并不局限于特定的装置设计、方法以及所述实验条件,这些设计、方法和条件都是可以变化的。还要理解的是,在此所用的术语只是用于描述特定的实施例,并没有限定作用,因为本发明的范围仅仅是通过所附的权利要求来限定的。

[0024] 在说明书和所附权利要求书中所用的单数形式可以包括复数个,除非文本中另有明确说明。所以,例如“方法”包括一个或多个方法,和 / 或在此所述类型的步骤,这对本领域技术人员来说通过阅读本公开文本等将变得显而易见。

[0025] 除非明确限定,所有在此使用的技术和科学术语具有正如本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。即使在本发明的实践或测试中可以使用类似于或等同于那些在此所述的任何方法和材料,现在所描述的方法和材料是优选的。

[0026] 相应地,一方面,本发明提供了一种用于皮下输送粘性治疗流体的皮下输液系统。该系统包括输液针和分配装置。输液针是空心的并且包括一个轴,该轴具有恒定直径的内部管道,在针的远端和近端开口之间限定了一个流体通道。输液系统还包括围绕或连接至针的外侧的毂,该毂具有从中穿过的孔,该孔与针管道流体连通。在各种具体实施方式中,针可以是 24 至 27Ga 的针,其具有直孔以及大约 4 至 6mm 的长度(从毂的皮肤侧至针的近侧尖端测量)。

[0027] 针距离毂的长度确定了针插入到皮下组织的深度。皮层下的皮下组织内的结缔组织的软组织成分被称为筋膜。在皮下输液期间,将治疗流体施加到处在皮层下方的皮下层。所以,针离开毂的皮肤侧的长度应该足够长以便刺穿皮层,同时具有合适长度以将流体输送至筋膜层或平面的上方或下方。在优选的具体实施方式中,针长度被构造成在平面筋膜平面深度的大约 1 至 2 的标准偏差处的筋膜平面的上方或下方给药。优选地,针长度被构造成适合给药。

[0028] 已经确定的是,如图 1 和 2 所示,皮肤和筋膜层厚度在身体的不同区域是变化的。例如,使用超声技术,确定腹部、手臂和大腿的皮肤的平均厚度,分别为 2.1、1.9 和 1.7mm。使用类似的方法,确定腹部、手臂和大腿的下层筋膜层的平均厚度,分别为 7.5、4.3 和 4.3mm。假定确定了皮肤和筋膜层的厚度,从毂的皮肤侧至在此所述输液系统中所用的针的近侧尖端的针长度优选为大约 4.0 至 6.0mm。例如,从毂皮肤侧至针的近侧尖端的针长度为

大约 4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9 或 6.0mm。

[0029] 针的近侧尖端可以是适于刺破皮肤层的任何形状或构造,以便将装置安装到皮下组织中。例如,在各种具体实施方式中,针具有在大约 0 和 75 度之间的倾斜的尖端。可替代地,针可以被引入到皮肤中的术前穿刺中。在该具体实施方式中,针尖端可以是钝的。在各种具体实施方式中,针可以是适于特定输液应用的任何类型。举例来说,针可以是非去除中心的、facil 尖式、笔尖式、套管尖式、三角尖式、或其它本领域已知的任何针类型,但并不局限于此。另外,针可以具有任何数量的侧钻孔(如通孔),其在针的一侧或多侧上穿越针的长度。例如,在各种优选的具体实施方式中,针是非去除中心的侧孔针,其具有穿越针长度的一个或多个孔。针在轴的一侧上具有任何数量大于 1 的附加开口或孔,该数量在不削弱针套管硬度或结构完整性的情况下可以增加。本领域技术人员可以理解的是,这部分取决于以下特征,诸如开口的数量、尺寸、间隔和几何结构(如开口的形状和轴上的位置)以及所用针的类型。相应地,针具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、50,或甚至大于 100 个的孔(例如微穿孔的)。另外,在各种具体实施方式中,针从近侧至远侧尖端的形状可以是直的或在 90 至 180 度之间(如 90、100、110、120、130、140、150、160、170 至 180 度)弯曲。在各种具体实施方式中,弯曲可以是陡峭弯曲或平滑的“c”形状弯曲。在优选的具体实施方式中,针是直的或包括平滑的 90 度弯曲。

[0030] 在各种具体实施方式中,药物分配装置包括大约 3 至 100mL 的流体治疗剂组合物。例如,分配装置包括大约 3mL 至大约 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 100mL。在另一典型的实施方式中,药物分配装置包括大约 3 至 15mL 的流体药剂组合物。在另一典型实施方式中,药物分配装置包括大约 10 至 15mL 的流体治疗剂组合物。

[0031] 该装置被构造成用于以各种流速输送流体治疗剂组合物。已经确定的是,通过输液装置的特定组件的尺寸而部分确定流速。相应地,装置被构造成用于以大约 1 至大约 20mL 每分钟的流速来输送流体治疗剂组合物。例如,装置被构造成用于以大约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20mL 每分钟的流速来输送。

[0032] 流体治疗剂组合物的粘度部分地取决于治疗剂的特性和流体的稀释百分比。虽然一些治疗剂组合物可在不损害组合物功效的情况下进行稀释,一些组合物无法在不降低治疗的情况下进行稀释,诸如活性生物剂,或因为减少的皮下吸收而降低治疗剂的效用。在各种具体实施方式中,用于皮下输送的流体治疗剂组合物具有大约 1cP 至大约 30cP 的粘度。例如,粘度大约为 5、10、15、20、25 或 30cP。在典型的实施方式中,粘度大约为 10-20cP。

[0033] 本领域技术人员应该理解的是,当将流体的粘度给予给定设计构造时,则可实现更高的流速。因此,在各种具体实施方式中,装置被构造成用于使用较小粘度的流体非实现常高的流速。例如,对于小于大约 5(即 1、2、3、4、或 5)的流体粘度,即可实现流速大于大约 10mL/分钟(即 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或甚至大约 20)。

[0034] 在各种具体实施例中,针和输送装置是流体连通的。相应地,在一具体实施方式中,针和输送装置经由管道而流体连通,该管道将针的远侧开口连接至药物分配装置。图 4 是示出了本发明一个具体实施方式的针组件的图示。具有轴的针(1)连接至管道(4),该轴具有远侧开口(3)和近侧开口。毂(2)与针的轴一体形成。

[0035] 使用本领域的已知方法将管道连接至针的远侧开口和分配装置上。另外,大量不同的组件可沿着管道分布或者分布在管道的任一端,诸如阀或相似物。但是,在典型的具体实施方式中,在主动的输液过程中,沿着管道布置的任何组件都不会改变流体路径的内部直径。另外,管道长度可以是从小于大约 1 英寸至大约 20 英寸的任何所需的长度。在典型的具体实施方式中,管道的长度为大约 6 至 10 英寸。

[0036] 除了具有可变化的长度之外,管道具有可变的内径。例如,内部直径为大约 0.8 至大约 1.4mm。在典型的具体实施方式中,管道具有大约 1mm 至大约 1.2mm 的内径。例如,内径优选为大约 1、1.1 或 1.2mm。

[0037] 在各种具体实施方式中,适于与本发明的输液装置使用的管道可以使用任何医学等级材料制作而成,诸如医学级塑料或金属。在典型的具体实施方式中,管道是塑料聚合物,例如但并不局限于聚乙烯 (PE)、聚亚胺酯 (PUR)、聚氯乙烯 (PVC)、乙烯-醋酸乙烯酯 (EVA)、硅、乳胶、特氟龙、尼龙或其组合物。

[0038] 可替代地,在另一具体实施方式中,分配装置直接与针流体连通。例如,分配装置直接连接至针上。

[0039] 可替代地,在另一具体实施方式中,分配装置与针经由布置在分配装置的流体储存器和针远侧开口之间的腔室而流体连通。在这一构造中,毂被构造成充当用于分配装置和腔室的外壳。图 5 示出了输液装置的一具体实施方式,其中分配装置与针经由布置在分配装置的流体储存器和针的远侧开口之间的腔室而流体连通。输液装置包括外部外壳单元 (10),其还包括构造在可卸套筒 (20) 内的分配装置 (32)。分配装置被构造成含有治疗剂组合物 (32) 的预填充药物储存器。套筒 (20) 还包括注射腔室 (25)。在图 5 所示的具体实施方式中,毂 (11) 被构造成充当用于套筒 (20) 的外壳 (10),该套筒包括分配装置 (32) 和注射腔室 (25)。注射腔室 (25) 与分配装置 (32) 和针 (31) 的远侧尖端流体连通。

[0040] 为了操作输液系统,套筒 (20) 插入到外壳 (10) 中。各种弹簧被构造在套筒 (20) 上或者处于外壳 (10) 内,以便将装置保持在处于失活位置的外壳内,直到外壳 (10) 通过毂 (11) 上的粘合剂而合适地定位在对象上并且随后被激活。当装置处于期望的输液位置时,按压按钮 (14) 从而将套筒 (20) 在外部外壳 (10) 内降低至锁定位置,其中当按钮 (14) 处于锁定位置时,针 (31) 插入到对象中。然后通过弹簧或电动机来激活分配装置 (32),弹簧或电动机向活塞 (34) 施加压力,以便将套筒 (20) 的预填充药物储存器 (32) 推进,以在点 (35) 处刺穿储存器,进而允许流体流进腔室 (25) 中并且通过注射针 (31) 进入对象。在弹簧激活的具体实施方式中,按压按钮 (15) 用于在套筒内移动预填充药物储存器 (32),从而刺穿储存器 (32)。

[0041] 在激活弹簧和电动机的具体实施方式中,弹簧或电动机可以被构造成向预填充药物储存器 (32) 施加足够的压力,以便给予粘性治疗剂组合物在此所述的期望流动特征。可替代地,可以向预填充药物储存器 (32) 施加压力以实现该流动特征。

[0042] 外部外壳还包括按钮 (13),当按压时其解锁套筒 (20) 并且允许套筒移动回到上部位置时,由此从对象中收回针。另外,指示器窗口 (12) 包含在外壳 (10) 中,以便通过允许有色活塞或带 (33) 的可视探测来可视探测药剂组合物的输液何时完成,当分配药物时所述有色活塞或带 (33) 沿着套筒 (20) 移向注射腔室 (25)。

[0043] 输液系统还包括额外的针,当按压按钮 (14) 时可同时将所有额外的针插入。例

如,在如下具体实施方式中,即其中分配装置与如图 5 所示的针流体连通,附加的针临近由毂 (11) 围绕的针 (31) 而布置。针具有相同的或不同的规格,但优选具有从毂 (11) 的皮肤侧至针的近侧开口测量的相同长度。在典型的具体实施方式中,一个或多个针具有大约 4mm 至大约 6mm 的长度,该长度是从毂至一个或多个针的近侧开口测量得到的。在各种具体实施方式中,针可具有在此所述的领域中已知的任何类型。例如,在优选的具体实施方式中,一个或多个针为具有一个或多个孔的非去除中心的侧孔针,所述一个或多个孔穿越针的长度(例如具有一个或多个侧孔但在针的近端没有孔)。另外,如在此所讨论的,一个或多个针在轴的一侧上具有大于 1 的任何数量的附加开口或孔,该数量可一直增加,只要不削弱针套管的硬度或结构完整性。

[0044] 为了操作如下具体实施方式,即其中分配装置与如图 5 所示的针流体连通,可以使用下面的的操作的典型顺序。首先,移除布置在任选的粘合剂层(其布置在毂 (11) 上)上的粘合背衬,以及使输液系统定位于注射位置上。在将套筒 (20) 置于外壳 (10) 内之后,按压按钮 (14) 以便将套筒 (20) 移动至锁定的下方位置并且还要将一个或多个针 (31) 插入到患者中。然后按压按钮 (15) 以激活输液装置,经由弹簧或致动器将预填充药物储存器 (32) 向前滑动,从而在点 (35) 处刺穿储存器 (32),在该点 (35) 药物可流出储存器 (32) 进入注射腔室 (25) 中,通过输液针 (31) 并且进入患者。一旦组件将整个注射容积排出时,有色活塞 (33) 变成在指示器窗口 (12) 可视的。然后按压按钮 (13) 以“解锁”套筒 (20) 离开锁定位置并且将整个套筒收回到上方位置,并一起将针 (31) 从患者身上收回。

[0045] 在各个方面,本发明的输液系统利用各种分配装置来促进流体的输液。在各具体实施方式中,分配装置具有包含治疗剂组合物的流体储存器。大量合适的输送装置可结合到输液系统中。例如,分配装置包括注射器,其视情况可包括自动电动机,用于连续输送流体。可替代地,分配装置的流体储存器可以是预填充药物套筒。套筒可以视需要被加压或连接至自动电动机上,用于流体的连续输送。

[0046] 在另一方面,本发明提供了一种用于将高粘度药剂流体组合物皮下输送至有需要的对象的方法,其使用在此所述的输液系统。该方法包括使用在此所述的输液装置将治疗流体施加给对象,其中治疗流体是以大约 1-20mL/ 分钟的流速施加的。例如,流体是以大约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20mL 每分钟的流速施加的。在典型的具体实施方式中,流体是以大约 3-5mL/ 分钟的流速施加的。另外,在各具体实施方式中,高粘度流体具有大约 1cP 至 30cP 的粘度。例如,粘度为大约 5、10、15、20、25 或 30cP。在典型的具体实施方式中,粘度为大约 10-20cP。

[0047] 在另一方面,本发明提供一种用于将高容积治疗流体皮下快速输送至有需要的对象的方法。该方法包括使用如在此所示的皮下输液系统向对象施加治疗流体,该输液系统具有一个或更多的 18Ga 针。在此所述的装置被构造成在紧急情形用于以高流速皮下输送流体,其中对象急需治疗流体。例如,其中超重药物的快速输送涉及潜在局部组织的损伤。以非常高的流速来输送流体,诸如大于大约 10、20、30、40、50mL/ 分钟,或甚至更大。

[0048] 如在此所用的,术语“给药”或“施加”将包括向需要治疗的对象提供治疗剂组合物的行为。术语“皮下输送”将包括直接向对象的皮下组织施加治疗剂组合物。在此所用的术语“对象”通常涉及人体,但正如本领域技术人员可以理解的,对象也可以是具有相似皮肤和筋膜层特征(诸如厚度)的动物。

[0049] 本发明的输液系统被构造成用于将治疗剂组合物输送至对象上的任何合适区域。但是,如在此讨论的,假定确定了手臂、腹部和大腿的皮肤和筋膜层这两个的厚度,优选施药给这些区域。但是,因为每个对象之间厚度间的变化,可以施药给具有合适皮肤和筋膜层厚度的任何区域。

[0050] 如在此所用的,“治疗剂”组合物或流体将包括涉及疾病或病症的治疗或预防的任何组合物。本领域技术人员将理解的是,治疗剂组合物包括制剂,例如但并不局限于生物制剂,如酶或抗体;化学组合物,诸如有机分子或小有有机分子;或相似物。另外,以示意的方式但并不局限于此,组合物包括纳米粒子或使用分子生物技术衍生出的的任何治疗剂,诸如遗传物质和/或重组生物分子。

[0051] 治疗剂组合物包括一种或多种治疗制剂。在各方面,治疗制剂可被组合以便允许制剂在治疗或预防中协同作用。例如,治疗剂组合物包括治疗制剂的组合,其中一种制剂促进皮下组织内另一制剂的分散、吸收或摄取。

[0052] 如上所讨论的,经皮注射的治疗剂必须穿过皮肤的间隙基质以便到达它们的预定目标。该复杂的三维结构限制了可通过局部注射来给药的药物的类型或数量。但是,具有透明质酸酶的治疗制剂的联合给药促进间隙基质中的粘弹性组分的解聚作用,从而促使局部注射的药物加以分散,横跨较宽范围的分子量而没有组织变形。通过透明质酸(一种间隙基质中的关键组分)的酶降解,透明质酸酶增加了输液速度以及全身血液中局部注射药物的呈现模式和程度。在特定透明质酸酶中,已知的是改变所施用的制剂的药物代谢动力学曲线以及明显增加局部注射的较大蛋白治疗剂的绝对生物利用度。

[0053] 相应地,在各方面,治疗剂组合物与透明质酸酶联合给药。在优选的具体实施方式中,透明质酸酶是通过重组或自然衍生出的人透明质酸酶,其中对象是人体。自然衍生出的人透明质酸酶在美国专利号 7,148,201、7,105,330、6,193,963 中进行了详细描述,其整体在此通过引用的方式并入本文中。

[0054] 提供下面的实例来进一步阐述本发明的具体实施方式,但并不意味着限制本发明的范围。虽然它们典型地是那些可以使用的,但可替代地使用本领域技术人员已知的其它程序、方法或技术。

[0055] 实施例 1

[0056] 输液装置的流动分析

[0057] 该实施例阐明了用于多种输液装置设计的流速特征。

[0058] 为了进行各种输液装置构造的流速分析,利用如图 3 所示的系统。机械驱动的注射泵经由具有可变长度和内径的管道连接至压力传感器上。为了测量内联高压,模拟的压力计布置在压力传感器和收集烧杯之间。内联低压可以使用连接至压力传感器上的换能器来测量并且由计算机进行说明。

[0059] 实验中利用的测试试剂包括无菌水,10%、15%、20%的人 IgG(Carimune™) 溶液,以及 10%和 20%的人 IgG(GammaGard™) 溶液。人 IgG 结合到测试溶液中以便为溶液提供粘度。

[0060] 确定用于输液装置设计的关键参数,以便实现期望的流速并确定内联参数。如下表所示的,确定下面的参数以影响内联压力:1) 针规;2) 极端管道长度;3) 管道内径;以及 4) 针形状。如下表所示的,确定下面的参数不会影响内联压力:1) 针长度;以及 2) 较短距

离处的管道长度（小于大约 12 英寸）。测试装置名称针对每个单独的表都是具体的。

[0061] 表 1. 针规对内联压力的影响

测试装置	针规	针长度	管道长度	管道内径	平均最大压力	标准偏差
	(Ga)	(mm)	(英寸)	(mm)	(mmHg)	
A	27	13	8	~1.0	729	0
B	25	13	8	~1.0	211	0.5

10% 人

IgG(Carimune™) (n = 2) ;流速 = 4mL/ 分钟

[0063] 表 2. 针长度对内联压力的影响

测试装置	针规	针长度	管道长度	管道内径	平均最大压力	标准偏差
	(Ga)	(mm)	(英寸)	(mm)	(mmHg)	
A	27	9	6	0.5	1448	0
B	27	4	6	0.5	1370	36.6

[0065] 10% 人 IgG(Carimune™) (n = 2) ;流速 = 4mL/ 分钟

[0066] 表 3. 极端管道长度对内联压力的影响

测试装置	针规	针长度	管道长度	管道内径	平均最大压力	标准偏差
	(Ga)	(mm)	(英寸)	(mm)	(mmHg)	
A	27	9	6	0.5	620	0
B	27	9	42	0.5	1241	0

[0068] 10% 人 IgG(Carimune™) (n = 2) ;流速 = 1.7mL/ 分钟

[0069] 表 4. 管道内径对内联压力的影响

测试装置	针规	针长度	管道长度	管道内径	平均最大压力	标准偏差
	(Ga)	(mm)	(英寸)	(mm)	(mmHg)	
A	27	12	24	0.4	956	36.6
B	27	12	24	0.5	672	0.4

[0071] 10% 人 IgG(Carimune™) (n = 2) ;流速 = 1.7mL/ 分钟

[0072] 表 5. 管道内径对内联压力的影响

[0073]

测试装置	针形状	针 开启/关闭	针规 (Ga)	针长度 (mm)	管道长度 (英寸)	管道内径 (mm)	平均最大压力 (mmHg)	标准 偏差
A	急剧弯曲	开启	24	9	7	1	BML	
B	笔直	开启	25	13	8	1.2	276	1.8
C	急剧弯曲	关闭	24	9	7	1	28	1.4

[0074] 10% 人 IgG (Carimune™) (n = 3) ; 流速 = 5mL/ 分钟

[0075] BML = 超过可测量限值

[0076] 表 6. 针形状对内联压力的影响

[0077]

测试装置	针形状	针规 (Ga)	针长度 (mm)	管道长度 (英寸)	管道内径 (mm)	平均最大压力 (mmHg)	标准 偏差
A	缓弯曲	25	6	10	1	316	2.8
B	笔直	25	6	10	1	234	0.7

[0078] 10% 人 IgG (Carimune™) (n = 2) ; 流速 = 4mL/ 分钟

[0079] 表 7. 针形状对内联压力的影响

[0080]

测试装置	针形状	针规 (Ga)	针长度 (mm)	管道长度 (英寸)	管道内径 (mm)	平均最大压力 (mmHg)	标准 偏差
A	缓弯曲	25	6	10	1	1344	2.8
B	笔直	25	6	10	1	1318	0.7

[0081] 20 % 人 IgG (Carimune™), 以 4mL/ 分钟的流速, 使用模拟的量规: 软弯曲 = 1344mmHg vs. 笔直 = 1318mmHg

[0082] 表 8. 输液装置参数分析

[0083]

输液装置	针规 (Ga)	针长度 (mm)	管道长度 (英寸)	管道内径 (mm)	平均最大压力 (mmHg)	标准偏差
A	24	9	32	0.6	BML	
B	24	9	7	1.0	285	0.4
C	23	19	12	1.2	130	0.7
D	23	19	12	1.0	101	1.1
E	25	13	8	1.2	217	1.7
F	27	13	8	1.2	BML	
G	27	4	6	0.5	BML	
H	27	6	23	0.3	BML	

[0084] 10% GammaGard™, 流速 5mL/ 分钟

[0085] 表 9. 输液装置参数分析

[0086]

输液装置	针规 (Ga)	针长度 (mm)	管道长度 (英寸)	管道内径 (mm)	平均最大压力 (mmHg)	标准偏差
A	9	32	0.6	0.6	BML	
B	9	7	1.0	1.0	BML	
C	19	12	1.2	1.2	408	11.5
D	19	12	1.0	1.0	BML	1.0
E	13	8	1.2	1.2	BML	

[0087] 20% GammaGard™, 流速 3mL/ 分钟

[0088] BML = 超过可测量的限值 (> 458mmHg 或 > 8.9PSI) ; n = 3-6 复制 / 实验样品

[0089] 表 10. 针规对内联压力的影响

[0090]

测试装置	针规 (Ga)	针长度 (mm)	管道长度 (英寸)	管道内径 (mm)	平均最大压力 (mmHg)	标准偏差
A	23	19	12	1.0	49	0.2
B	23	19	12	1.0	108	0.5

[0091] 无菌水

[0092] 表 11. 针长度对内联压力的影响

[0093]

测试装置	针规 (Ga)	针长度 (mm)	管道长度 (英寸)	管道直径 (mm)	平均最大压力 (mmHg)	标准偏差
A	24	9	32	0.6	216	5.0
B	24	6	32	0.6	210	7.1

[0094] 无菌水

[0095] 表 12. 管道长度对内联压力的影响

[0096]

测试装置	针规 (Ga)	针长度 (mm)	管道长度 (英寸)	管道内径 (mm)	平均最大压力 (mmHg)	标准偏差
A	24	19	12	1.0	49	0.2
B	24	19	7	1.0	43	0.7

[0097] 无菌水

[0098] 表 13. 管道内径对内联压力的影响

[0099]

测试装置	针规 (Ga)	针长度 (mm)	管道长度 (英寸)	管道内径 (mm)	平均最大压力 (mmHg)	标准偏差
A	24	9	32	0.6	216	5.0
B	24	9	7	1	99	0.4

[0100] 无菌水

[0101] 表 14. 针形状对内联压力的影响

[0102]

测试装置	针形状	针开启/关闭	针规 (Ga)	针长度 (mm)	管道长度 (英寸)	管道内径 (mm)	平均最大压力 (mmHg)	标准偏差
A	弯曲	开启	24	9	7	1	BML	
B	笔直	开启	25	13	8	1.2	276	1.8
C	弯曲	关闭	24	9	7	1	28	1.4

[0103] 10%人 IgG (Carimune™) (n = 3 复制 / 测试项目)

[0104] BML = 超过可测量的限值 (> 458mmHg 或 > 8.9PSI)

[0105] 实施例 2

[0106] 输液装置的流动分析

[0107] 该实施例阐明了用于多种输液装置设计的流速特征。利用具有表 15 表示的特征的输液装置,使用与实施例 1 所述相同的方法来进行试验。

[0108] 表 15. 定制设计的输液装置的分析

[0109]

输液装置	针规 (Ga)	针长度 (mm)	管道长度 (英寸)	管道内径 (mm)	针形状
A*	27	13	8	1-1.2	笔直
B*	25	13	8	1-1.2	笔直
C	27	6	10	1	软弯曲
D	27	6	10	1	笔直
E	25	6	10	1	缓弯曲
F	25	6	10	1	笔直
G	24	6	10	1	缓弯曲
H	24	6	10	1	笔直

[0110] * 指示用于参考的非定制的输液装置

[0111] 使用表 14 表示的输液装置设计,以两种不同流速,利用不同的百分比人 IgG (Carimune™) 溶液所进行的流动分析结果在图 6 和 7 中示出。

[0112] 图 6 是由表 15 表示的各种输液装置生成的内联压力的图示。以 4.0mL/ 分钟的流速来使用含有不同百分比的人 IgG (Carimune™) 的溶液。平面图中所表示的顶部的三条线对应具有 27Ga 针的输液装置。平面图中表示的中部的三条线对应具有 25Ga 针的输液装置。平面图中表示的底部的两条线对应具有 24Ga 针的输液装置。

[0113] 图 7 是由表 15 中表示的各种输液装置生成的内联压力的图示。以 1.7mL/ 分钟的流速来使用含有不同百分比的人 IgG (Carimune™) 的溶液。平面图中所表示的顶部的三条线对应具有 27Ga 针的输液装置。平面图中表示的中部的三条线对应具有 25Ga 针的输液装置。平面图中表示的底部的两条线对应具有 24Ga 针的输液装置。

[0114] 虽然已经参照上述实施例对本发明进行了描述,但应该理解的是修改和变化都落在本发明的精神和范围内。因此,本发明只由下面的权利要求来限定。

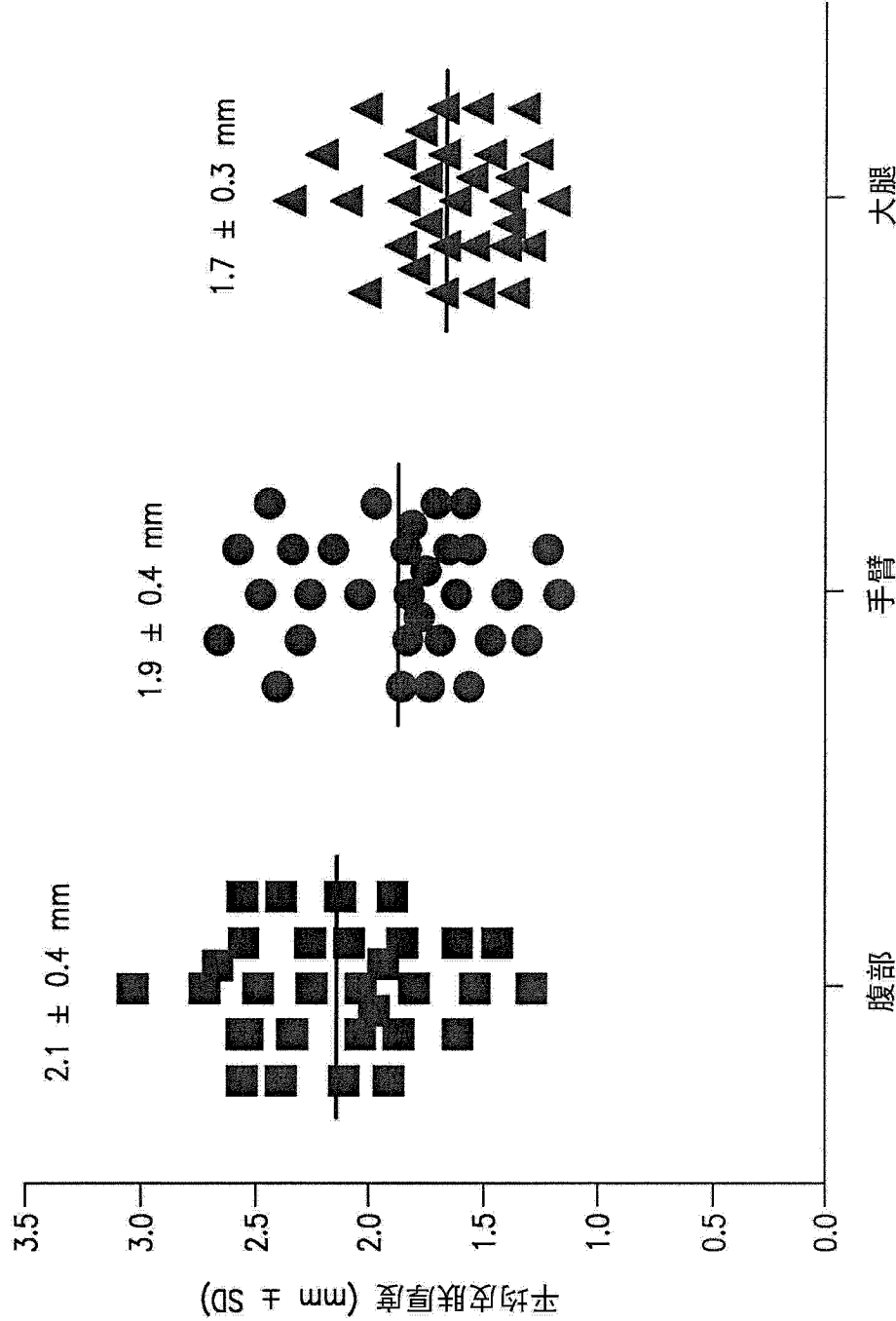


图 1

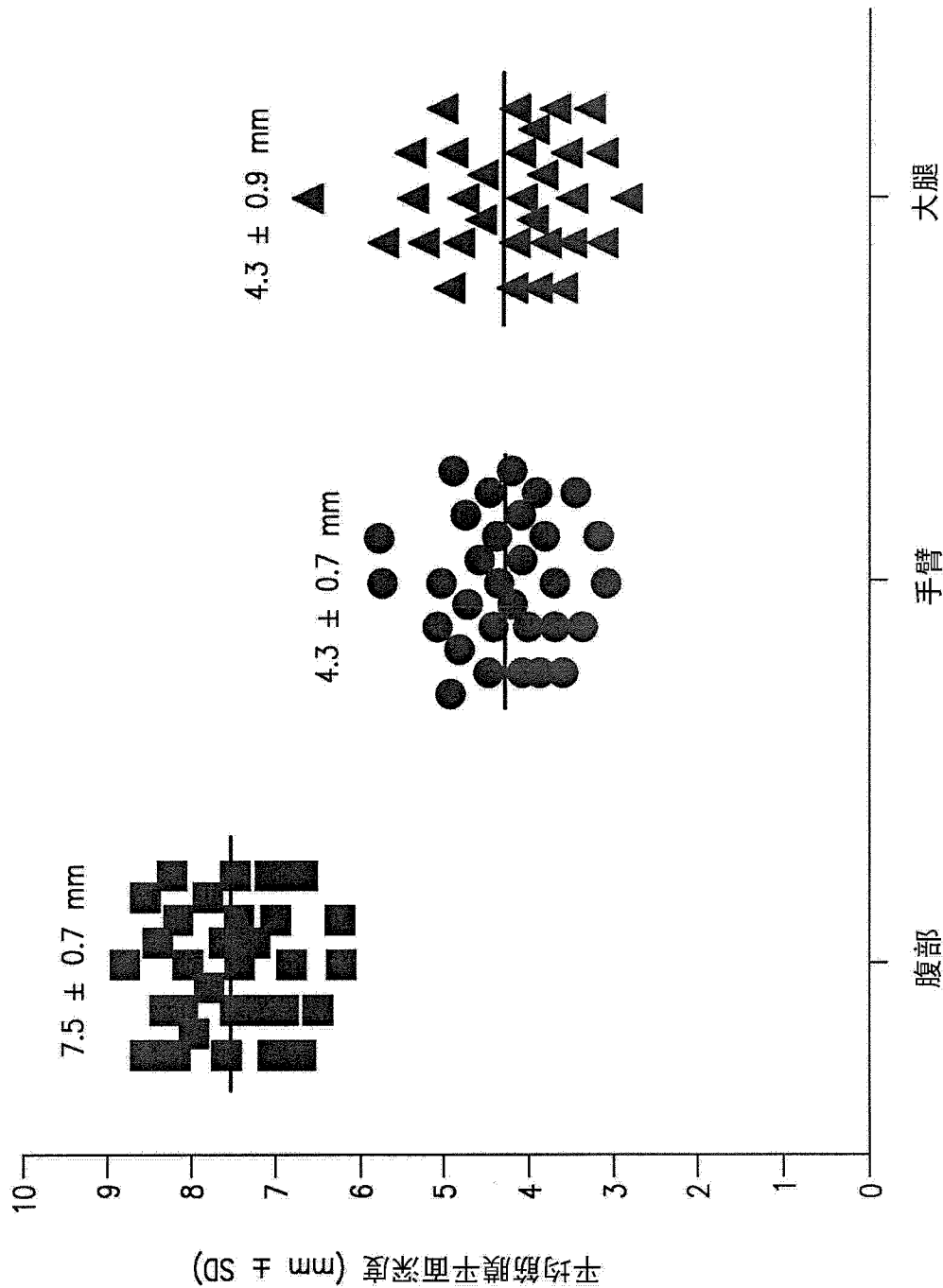


图 2

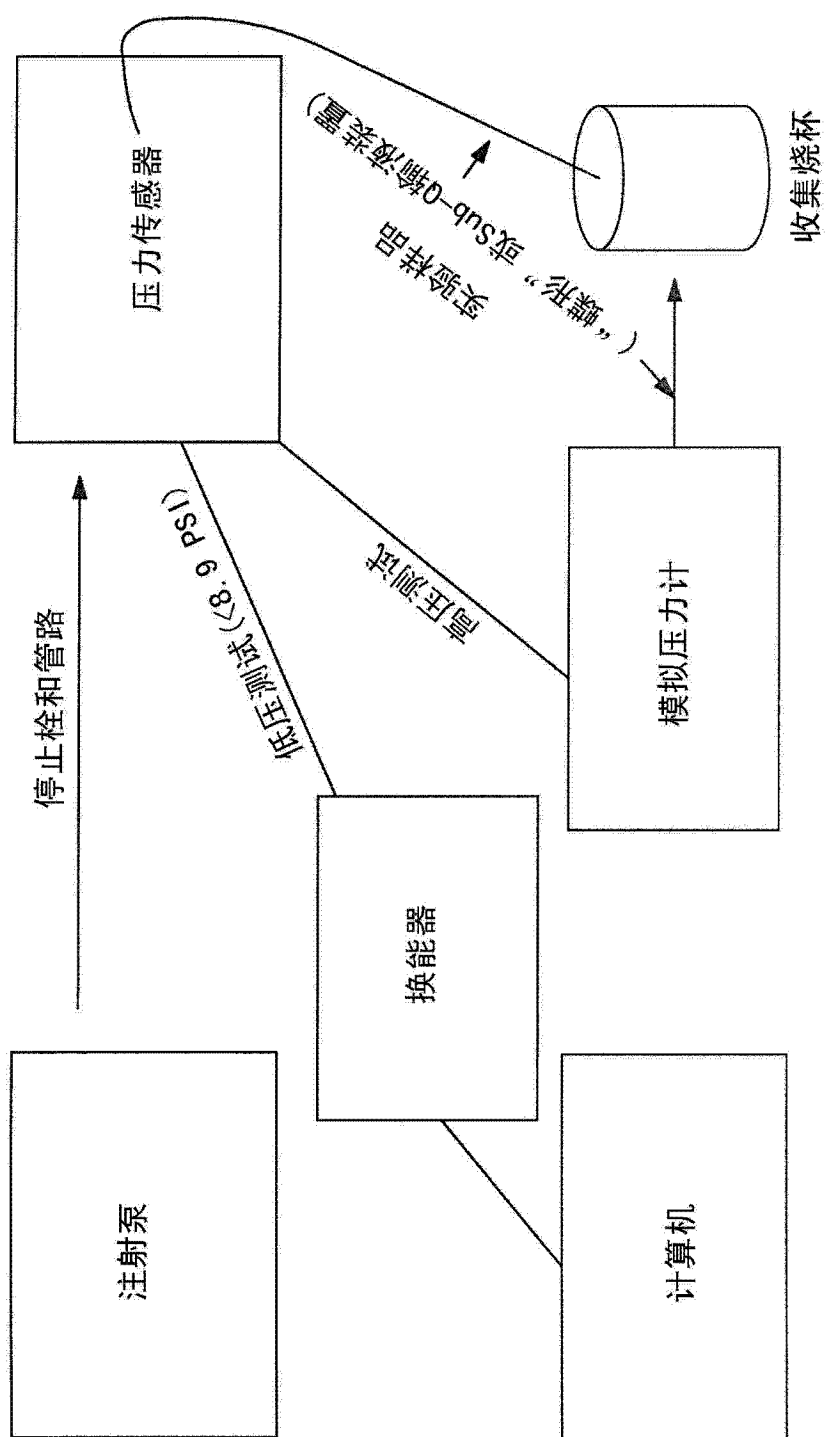


图 3

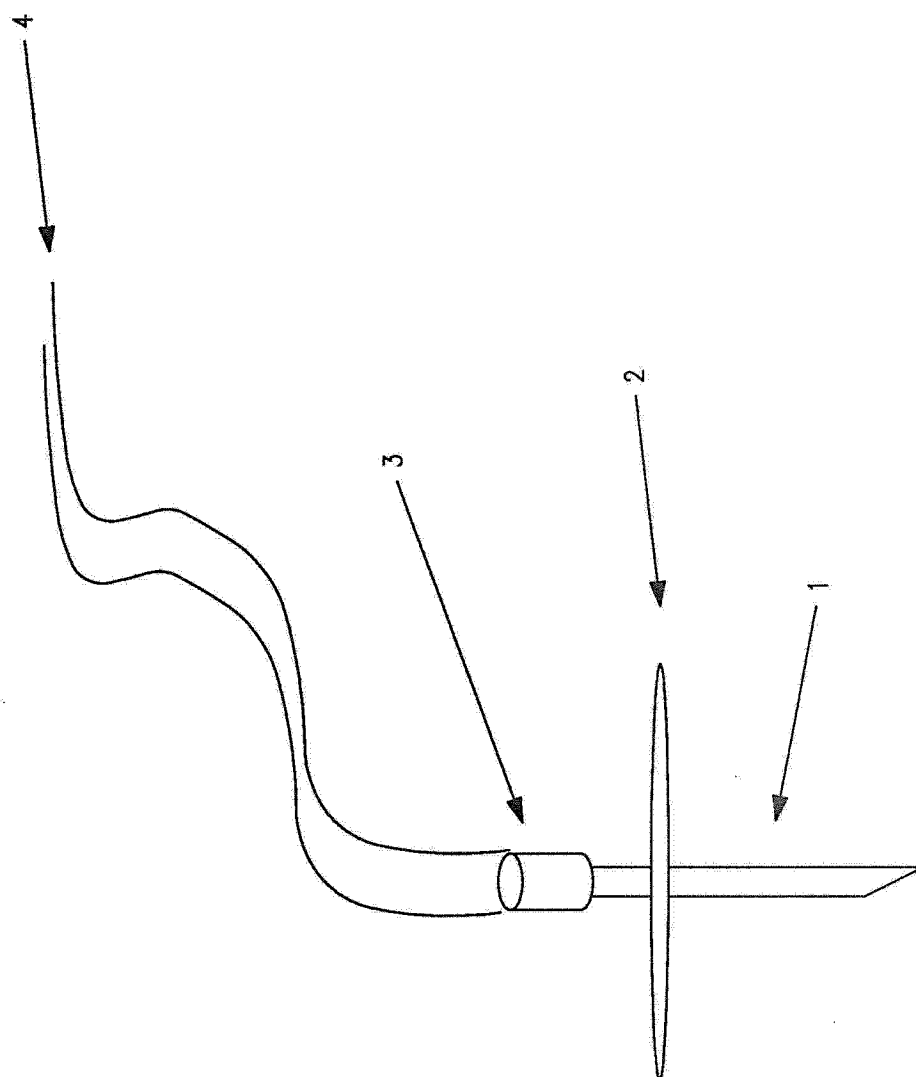


图 4

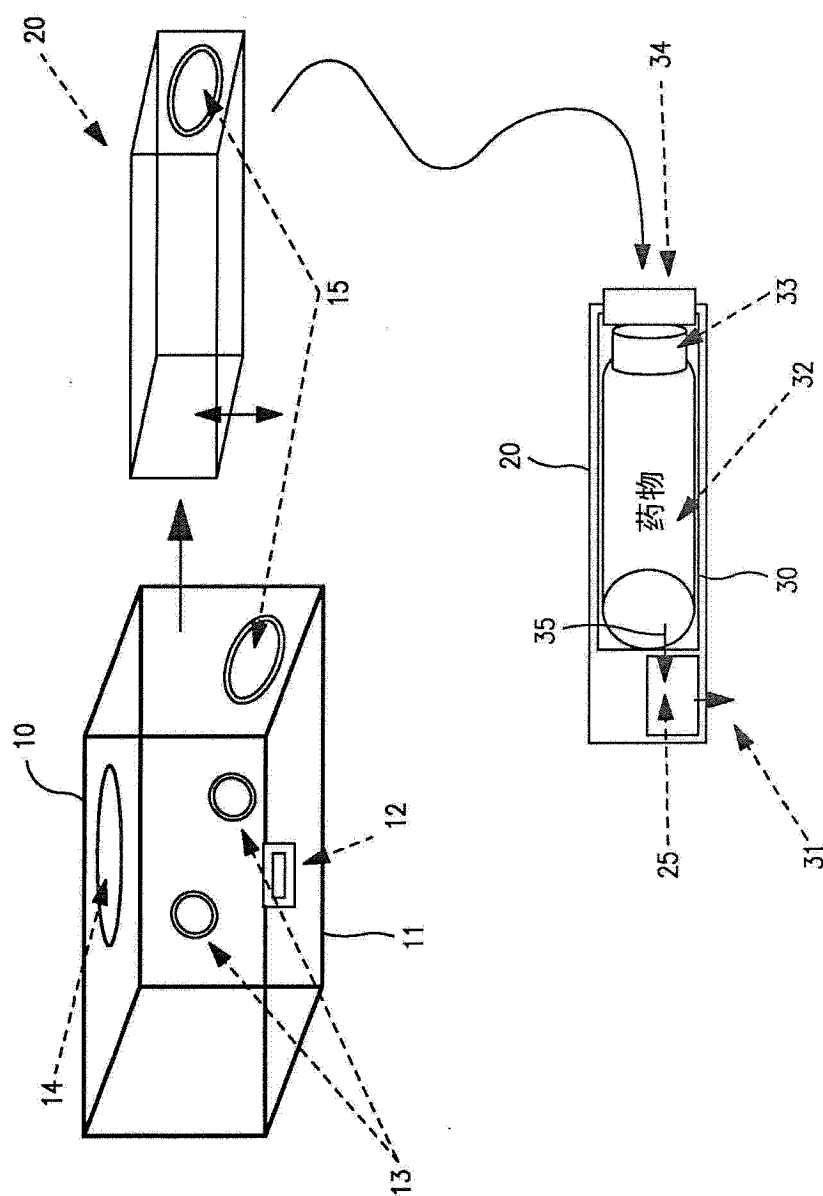


图 5

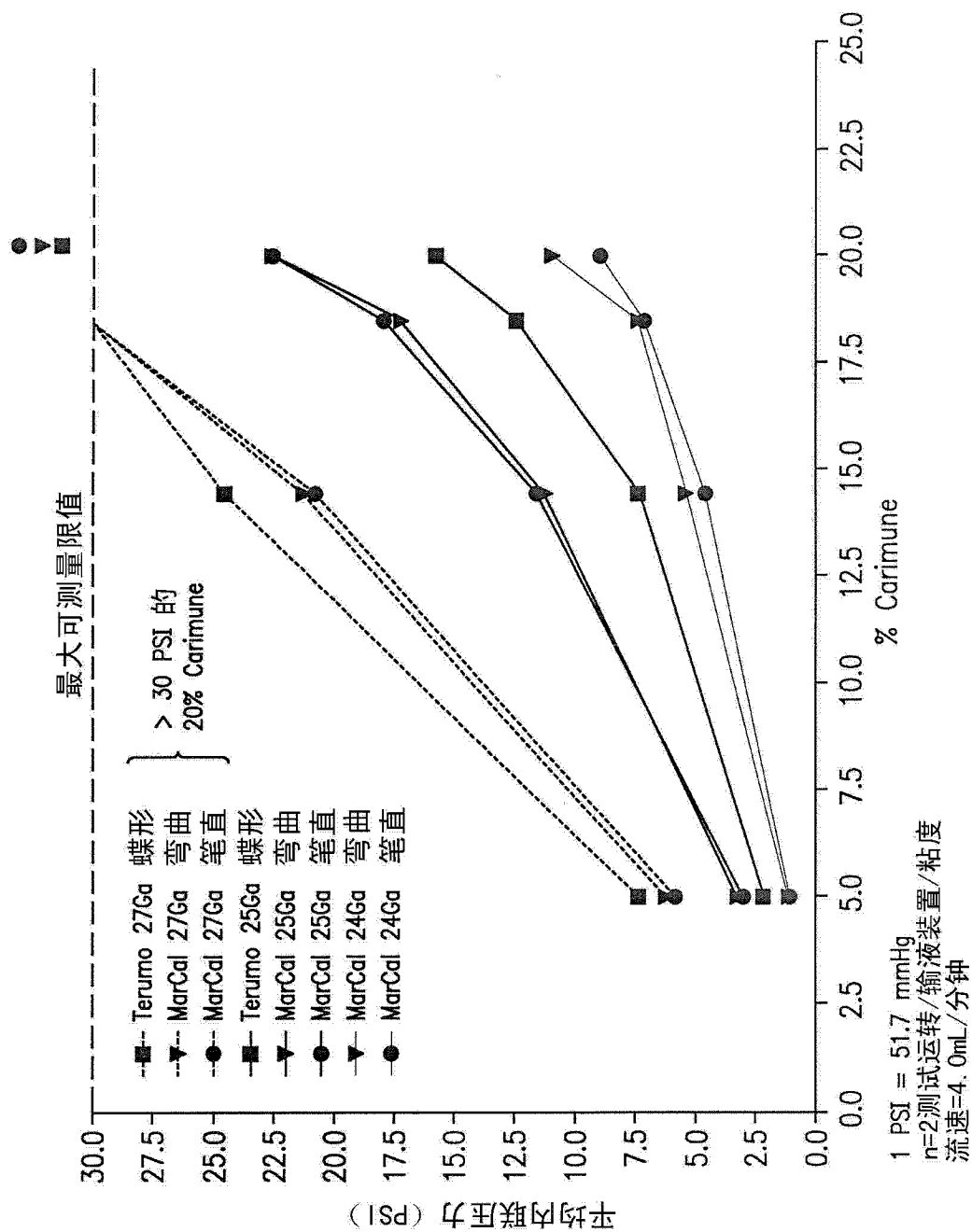


图 6

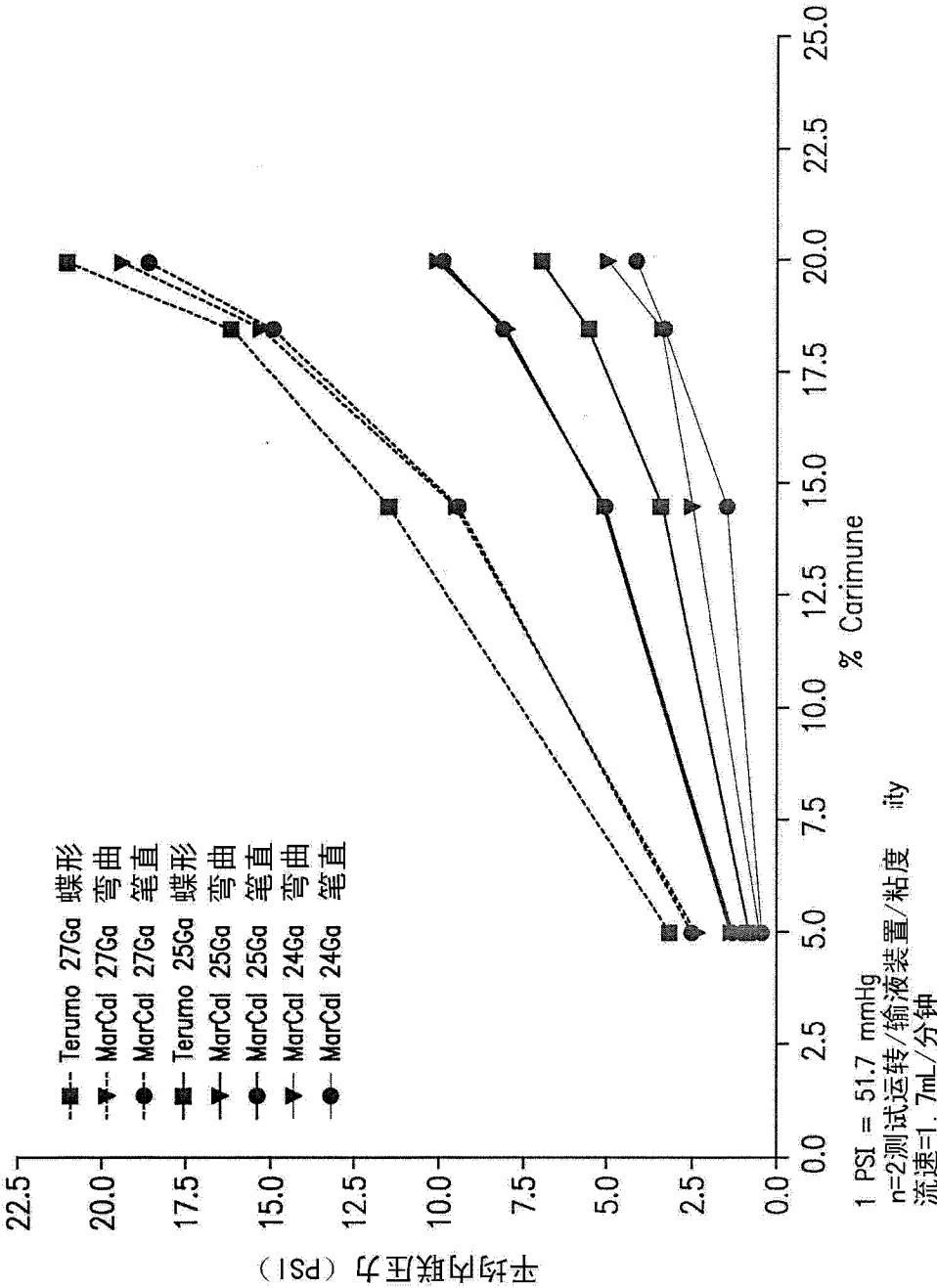


图 7